

Особенности иммунного статуса у больных угревой болезнью, осложненной сопутствующей кандидозной инфекцией

Якуби Ранда, Федотов В. П.

Запорожский государственный медицинский университет

Цель: Оценить состояние различных звеньев иммунитета у больных угревой болезнью сравнительно при наличии или при отсутствии кандидозной инфекции. **Материал и методы:** Исследование проведено у 120 больных угревой болезнью в возрасте 16-27 лет. Исследована активность фагоцитов, количество популяций и субпопуляций лимфоцитов, уровень иммуноглобулинов, цитокинов *IL-10* и *IL-12*. **Результаты и обсуждение:** У исследованных больных установлено угнетение функции фагоцитов, увеличение уровня *IgG* и *IgM*, повышение продукции *IL-10*, *IL-12*; также установлены иммунорегуляторные нарушения с признаками иммунодефицита: увеличение уровня *CD22+* и снижение коэффициента *CD4+ / CD8+*, диссоциация уровня *CD3+*, *CD4+*, *CD8+* и особенно *CD16+*. Наиболее выраженные нарушения были отмечены у больных четвертой стадией болезни, а также у больных с сопутствующей кандидозной инфекцией. **Выводы:** Полученные результаты изучения иммунного статуса свидетельствуют о неблагоприятном влиянии сопутствующей микотической инфекции на течение угревой болезни с изменением этих показателей, особенно у больных с четвертой стадией, что необходимо учитывать при назначении комплексной терапии.

Ключевые слова: иммунитет, лимфоцит, фагоцит, иммуноглобулин, угревая болезнь, малассезиоз, кандида.

Актуальность темы. Угревая болезнь занимает первое место в структуре косметической патологии и третье – по частоте обращения больных к дерматовенерологам и косметологам; при этом увеличивается количество больных старше 30 лет [1, 2].

Угревая болезнь – это мультифакторное системное хроническое заболевание организма с поражением сальных желез и волосяных фолликулов [3, 4]. По данным разных исследований, ведущими факторами развития обычных угрей являются [5]:

- нарушение состава и продукции кожного сала;
- изменения гормонального и иммунного статуса организма;
- нарушение кератинизации фолликулярного канала;
- интенсивная колонизация протоков сальных желез патогенной микрофлорой;
- развитие воспалительной реакции в перифолликулярных участках;
- генетическая предрасположенность.

Несмотря на то, что существует большое количество исследований, посвященных изучению различных аспектов проблемы угревой болезни, множество ее сторон остаются не изученными [6, 7]. Как известно, угревая болезнь развивается на фоне определенных сдвигов в иммунной системе, которые нередко связаны с патологией внутренних органов [8, 9]. Иммунный статус больных угревой болезнью, сочетанной с малассезиозом кожи и без сопутствующей

щего микоза, исследовали для:

- оценки состояния защитных сил организма;
- проведения рациональной курации больных;
- назначения адекватного дифференцированного лечения и диспансеризации [10, 11].

Цель работы: оценить состояние различных звеньев иммунитета у больных угревой болезнью сравнительно при наличии и при отсутствии кандидозной инфекции.

Пациенты и методы исследования. Наблюдали 120 больных угревой болезнью в возрасте 16-27 лет, среди них:

- мужчин – 55 (46 %);
- женщин – 65 (54 %).

Длительность заболевания составляла 3-8 лет (81 %); диагностированы:

- папуло-пустулезные угри – у 102 (85 %) больных;
- узловато-кистозные – у 18 (15%).

Для контроля выбраны 14 здоровых мужчин и женщин.

Малассезиоз кожи (в виде разноцветного лишая, гнойного фолликулита, кератоза Дарье, питириаза волосистой части головы) как сопутствующий фактор установлен у 100 больных угревой болезнью; у 60 из них в микрофлоре кожи лица обнаружены *C. albicans*.

Исследовали лейкоцитарную формулу, функциональную активность фагоцитирующих клеток, фенотипировали лимфоциты:

- общее и относительное количество лейкоцитов определяли унифицированным методом

подсчета в счетной камере;

- лейкоцитарную формулу изучали унифицированным методом морфологического исследования форменных элементов крови с дифференцированным подсчетом лейкоцитарной формулы в сухих, фиксированных и окрашенных мазках крови;

- фенотипирование лимфоцитов проводили непосредственно в цельной крови непрямым иммунофлуоресцентным методом с использованием моноклональных антител к антигенам *CD3*, *CD4*, *CD8*, *CD22*, *CD16* фирмы «Клоно-спектр» (производства РФ); у больных подсчитывали относительное количество:

- 1) *CD3+* зрелых *T*-лимфоцитов;
- 2) *CD4+* *T*-хелперов;
- 3) *CD8+* *T*-цитотоксических клеток;
- 4) *CD22+* *B*-лимфоцитов;
- 5) *CD16+* натуральных киллеров;

кроме этого, рассчитывали соотношение *CD4+/CD8+* – индекс, близкий к иммунорегуляторному индексу (ИРИ), который позволяет оценить влияние иммуноадгезивных свойств мембранрегулирующих субпопуляций *T*-лимфоцитов на формирование иммунного ответа;

- содержание иммуноглобулинов классов *A*, *M* и *G* в сыворотке крови определяли методом прямой радиальной иммунодиффузии в геле с помощью моноспецифических диагностических сывороток (производства РФ);

- анализировали концентрацию *IL-10* и *IL-*

12 в сыворотке крови методом количественного твердофазного иммуноферментного анализа с помощью стандартных наборов «*Biosource International*», «*Inc.hill-lakit*» и «*Inch. Vegfkit*».

- фагоцитарную активность нейтрофилов периферической крови оценивали по степени захвата полиморфноядерных лимфоцитов (ПМЯЛ) фиксированных клеток пекарских дрожжей (0,05-процентной суспензии в растворе Хенкса) с определением:

1) фагоцитарного индекса (ФИ) – процента клеток, вступивших в фагоцитоз;

2) фагоцитарного числа (ФЧ) – среднего числа фагоцитированных клеток гриба в фагоците;

- бактерицидную активность фагоцитирующих клеток определяли с помощью НСТ-теста, результаты оценивали по количеству НСТ-положительных клеток (фагоцитов, содержащих гранулы диформаза) в окрашенных метиленовым зеленым препаратах.

Количественные результаты обрабатывали методами статистического анализа с использованием пакета лицензионной программы «*STATISTICA® for Windows 6.0*» (*StatSoftInc.*, № *AXXR712D833214FAN5*).

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования показали, что количество нейтрофилов у больных угревой болезнью с кандидозной инфекцией статистически достоверно не отличалось от показателей у здоровых людей (Табл. 1).

Таблица 1 - Активность фагоцитов у исследуемых больных

Показатели	Размерность	Больные угревой болезнью с кандидозной инфекцией (<i>n</i> = 100)	Больные угревой болезнью без микоза (<i>n</i> = 20)	Группа контроля (<i>n</i> = 14)
ФИ	%	36,8 ± 3,8**	83,4 ± 4,2	85,9 ± 1,4
ФЧ	1	3,4 ± 0,6**	7,9 ± 0,6	8,1 ± 0,7
Нейтрофилы	1	5,3 ± 0,3	4,9 ± 0,4	4,7 ± 0,3
НСТ-тест	%	15,2 ± 2,0**	27,8 ± 2,4	20,9 ± 1,8

Примечание:** – *p* < 0,01 при сравнении с группой контроля.

ФИ (фагоцитарный индекс, или число фагоцитирующих нейтрофилов) имел выраженную тенденцию (*p* < 0,01) к уменьшению, главным образом, у больных с угревой болезнью и сопутствующим микозом, в отличие от больных без микоза. Одновременно со снижением ФИ у больных угревой болезнью основной исследуемой группы (с наличием сопутствующей кандидозной инфекцией отмечено статистически значимое уменьшение ФЧ (среднее число фагоцитированных грибковых клеток), в отличие от больных угревой болезнью без микоза (группа сравнения). Отметим также статистически достоверное (*p* < 0,05) увеличение НСТ-теста.

Наиболее показательные нарушения обна-

ружены у пациентов с более тяжелым течением угревой болезни (четвертая стадия). У больных угревой болезнью, сочетанной с микозом, отмечаются статистически значимые (*p* < 0,05 и *p* < 0,01) изменения количественного состава основных популяций и субпопуляций лимфоцитов (Табл. 2).

У больных угревой болезнью с сопутствующим микозом, в отличие от больных без микоза, отмечено статистически достоверное снижение как абсолютного, так и относительного числа лимфоцитов, более выраженное у пациентов с угревой болезнью, осложненной микозом. Абсолютное и относительное число *CD3+* (зрелые *T*-лимфоциты) было статистически значимо

Таблица 2 - Количество популяций и субпопуляций лимфоцитов у исследованных больных угревой болезнью

Показатели	Размерность	Контрольная группа (n = 14)	Больные угревой болезнью с сопутствующим микозом (основная группа) (n = 100)	Больные угревой болезнью без микоза (группа сравнения) (n = 20)	Достоверность в сравнении между группами (p)
Лимфоциты	г/л	2,41±0,09	1,99±0,09	1,91±0,094	p>0,05
	%	36,2±0,91	28,2±1,75	29,2±1,4	p>0,05
CD3+	г/л	1,45±0,08	0,99±0,04*	1,3±0,9	p<0,05
	%	58,2±1,1	47,6±0,9*	54,4±2,18	p<0,05
CD4+	г/л	0,79±0,05	0,53±0,03*	0,62±0,04	p>0,05
	%	37,3±1,12	27,3±0,9	29,3±0,83	p>0,05
CD8+	г/л	0,36±0,04	0,29±0,02*	0,31±0,018	p>0,05
	%	21,4±0,92	16,2±0,4	19,2±0,39	p>0,05
CD16+	г/л	0,21±0,03	0,39±0,01*	0,37±0,01*	p>0,05
	%	16,8±1,21	24,1±1,64*	23,2±1,21*	p>0,05
CD22+	г/л	0,27±0,01	0,38±0,01*	0,26±0,02	p<0,05
	%	16,1±1,09	18,9±0,7	16,2±1,04	p>0,05
CD4+/CD8+	1	2,2±0,06	1,6±0,03*	2,0±0,02	p<0,05

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении с группой контроля.

($p < 0,05$ и $p < 0,01$) снижено в основной группе больных угревой болезнью.

Как видно из Табл. 2, абсолютное и относительное число CD4+ (Т-хелперов) было также снижено у больных угревой болезнью, осложненной микозом. Абсолютное и относительное количество CD8+ (Т-цитотоксических супрессоров клеток) у больных основной исследуемой группы было уменьшено, а у пациентов с угревой болезнью без микоза оно было на уровне показателей здоровых лиц. Это свидетельствует о существенных сдвигах иммунорегуляторного индекса, обусловленного влиянием кандидоза, и, как следствие, о развитии иммунопатологических сдвигов, что возможно, является следствием вторичного иммунодефицитного состояния в результате влияния хронической грибковой инфекции.

Проведенное исследование показало, что у больных основной группы и группы сравнения отмечена тенденция к повышению CD16+ натуральных киллеров в сравнении со здоровыми лицами ($p < 0,05$).

Абсолютное и относительное число CD22+ (В-лимфоциты) было статически значимо ($p < 0,01$) увеличено только у больных угревой болезнью, осложненной кандидозом.

Такие изменения количественного состава основных популяций и субпопуляций лимфоцитов у больных угревой болезнью с сопутствующим микозом расцениваются как проявление иммунорегуляторных нарушений с наличием признаков иммунодефицита, увеличения числа CD22+ и снижения коэффициента CD4+/CD8+.

Необходимо отметить, что отмеченные нарушения в иммунном статусе зависели от стадии угревой болезни: они были минимальными у

больных со второй стадией, более выражены – с третьей, достигали максимума у больных с четвертой стадией.

Отмечено существенное ($p < 0,05$) усиление продукции IgG в обеих группах больных, более выраженное у больных угревой болезнью с сопутствующим микозом (Табл. 3), что согласуется с данными литературы об увеличении этого иммуноглобулина при острых и хронических бактериальных и грибковых инфекциях. Иммуноглобулин IgG составляет основную (до 80 %) часть иммуноглобулинов, являясь важнейшим фактором гуморального иммунитета, осуществляя защитную функцию благодаря токсиннейтрализующей, опсолизирующей и бактерицидной активности.

Статистически достоверные изменения уровня IgA не отмечены. Концентрация иммуноглобулина М была достоверно ($p < 0,05$) увеличена у больных угревой болезнью, осложненной микозом. Антитела, связанные с иммуноглобулином М, появля-

Таблица 3 - Показатели уровня иммуноглобулинов в крови у исследованных больных

Показатели (г/л)	Группа контроля (n = 14)	Больные угревой болезнью с сопутствующим микозом (основная группа) (n = 100)	Больные угревой болезнью без микоза (группа сравнения) (n = 20)
IgG	12,2 ± 1,1	17,1 ± 1,2*	15,6 ± 0,9*
IgA	2,7 ± 0,3	2,9 ± 0,3	2,3 ± 0,7
IgM	1,5 ± 0,1	2,4 ± 1,1*	1,4 ± 0,2

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

ются на первом этапе иммунного ответа и играют важную роль при бактериемии. Увеличение *IgM* у больных основной группы с микотическим осложнением соответствует данным литературы.

По мнению многих авторов, оценка цитокинового статуса – важнейшее дополнение к пониманию патогенеза заболевания позволяет получить информацию о функциональной активности различных типов иммунокомпетентных клеток, тяжести воспалительного процесса, его переходе на системный уровень и прогнозе течения. Индуцирующую роль цитокинов в развитии воспаления сально-волосяного фолликула отмечали многие авторы. Установлено, что *P. acnes* способствует выделению из эпителия протоков сальной железы противовоспалительных цитокинов, включая *IL-10* и *IL-12*.

Также показано, что *P. acnes* продуцирует ферменты, активирует комплемент, хемотоксин нейтрофилов и выработку цитокинов *IL-2* и *IL-6*. Отмечено, что клиническое обострение на коже сочеталось с ростом условно патогенных микроорганизмов в патологических очагах и изменениями иммунограмм, характеризующих вялотекущий воспалительный процесс. *P. acnes* вызывает также активацию *IL-12*.

Известно, что *IL-10* и *IL-12* являются одними из важных регуляторных цитокинов, во многом определяющих направленность иммунного

ответа [7]; под их влиянием подавляется клеточный ответ, снижается функция моноцитов-макрофагов (в том числе подавляется продукция ими противовоспалительных цитокинов):

- *IL-10*, продуцируемый, главным образом, *T*-хелперами 2 типа, подавляет функцию *T*-хелперов 1 типа, *EK*-клеток и моноцитов, снижая продукцию γ -интерферона, ОНФ, *IL-1*, *IL-8*, а также усиливает пролиферацию *B*-лимфоцитов и тканевых базофилов;

- *IL-12*, продуцируемый *B*-лимфоцитами, моноцитами-макрофагами, способствует дифференцировке «нативных» *T*-хелперов (T_{x0}) в *T*-хелперы 1 типа, усиливает генерацию *EK*-клеток и цитотоксических *T*-лимфоцитов, повышает продукцию γ -интерферона *T*-лимфоцитами и *EK*-клетками, а также усиливает активность *EK*- и *K*-клеток.

Исследование цитокинового статуса при угревой болезни показало (Табл. 4), что, по сравнению с группой здоровых лиц:

- уровень *IL-10* был повышен у 40 % больных;
- уровень *IL-12* – у 32 %;
- уровни обоих цитокинов были повышены у 27 % больных.

Сывороточное содержание *IL-10* у пациентов с угревой болезнью, осложненной кандидозом, статистически достоверно ($p < 0,05$) превышало нормальные значения более чем в 8 раз.

Таблица 4 - Сывороточные уровни цитокинов *IL-10* и *IL-12* у исследованных больных

Показатели (n^2 /мл)	Здоровые люди ($n = 14$)	Больные угревой болезнью без микоза ($n = 20$)	Больные угревой болезнью с сопутствующим микозом (основная группа) ($n = 100$)
Интерлейкин 10 (<i>IL-10</i>)	$5,1 \pm 0,3$	$25,6 \pm 5,6^*$	$40,2 \pm 6,2^*$
Интерлейкин 12 (<i>IL-12</i>)	$28,3 \pm 6,6$	$86,8 \pm 8,4^*$	$12,4 \pm 14,2$

Примечание: * – различия между исследуемыми группами достоверны ($p < 0,05$).

Выводы

1. У больных угревой болезнью обнаружены нарушения иммунного статуса, характеризующиеся угнетением функции фагоцитов, наиболее выраженные у больных с сопутствующим кандидозом.

2. У больных угревой болезнью, осложненной микозом, определены проявления иммунорегуляторных нарушений с наличием признаков иммунодефицита, о чем свидетельствовали увеличение числа *CD22+* и снижение коэффициента

CD4+ / *CD8+*. Депрессия *T*-клеточного звена иммунитета характеризовалась диссоциацией уровня *CD3+* и *CD22+*, *CD4+*, *CD8+* и особенно *CD16+*.

3. Увеличение уровня иммуноглобулина *G* обнаружено в обеих группах исследованных больных, а уровня *IgM* – у больных угревой болезнью, осложненной микозом (при нормальных показателях *IgA*), что свидетельствовало о неблагоприятном влиянии сопутствующей грибковой инфекции на течение угревой болезни.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адашкевич В. П. Акне вульгарные и розовые / В. П. Адашкевич. – М.: Медкнига; Н.Новгород: НГМА, 2005. – 160 с.
2. Гусаков Н. И. Акне / Н. И. Гусаков. – М., 2003. – 76 с.
3. Майорова А. В. Угревая болезнь в практике врача дерматовенеролога / А. В. Майорова, В. С. Шаповалов, С. Н. Ахтямов. – М.: Фирма Кламель, 2005. – 192 с.
4. Мосюкова С. А. Акне: проблема и решение /

- С. А. Мосюкова, С. Н. Ахтямов // *Concilium medicum*. – 2002. – Т. 4, № 5. – С. 217-223.
5. Кубанова А. А. Современные особенности патогенеза и терапии акне / А. А. Кубанова, В. А. Самсонов, О. В. Забненкова // *Вест. дерматол. венерол.* – 2003. – № 1. – С. 9-15.
6. Суворова К. Н. Юношеские угри – клиника, патогенез, лечение / К. Н. Суворова, Н. В. Котова // *Рос. журнал кожн. венерол. бол.* – 1999. – № 3. – С. 67-72.
7. Волошина Н. О. Особливості клініки та перебігу вульгарних вугрів на тлі супутньої гелікобактерної інфекції гастродуоденальної локалізації / Н. О. Волошина, О. І. Денисенко, В. Я. Васюк // *Укр. журн. дерматол. венерол. косметол.* – 2013. – № 3 (50). – С. 16-21.
8. Караумов А. В. Клиническая иммунология в дерматовенерологии и косметологии / А. В. Караумов, А. Д. Юцковский. – Владивосток: Медицина ДВ, 2013. – 202 с.
9. Кочан Б. Г. Современные и наиболее безопасные подходы в комбинированном лечении акне: взгляд на проблему / Б. Г. Кочан, Е. А. Верба // *Укр. журн. дерматол., венерол., косметол.* – 2011. – № 2 (41). – С. 82-86.
10. Наход Е. В. Особенности местного иммунитета и цитокинового статуса у мужчин с угревой болезнью: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.36 / Е. В. Наход. – Владивосток, 2009. – 22 с.
11. Kortsing H. C. Acne vulgaris / H. C. Kortsing, P. Sehmman. // *Hautarzt*. – 2010. – Bd. 61, Heft 2. – S. 97-98.

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННОГО СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ВУГРОВУ ХВОРОБУ, УСКЛАДНЕНУ СУПУТНЬОЮ КАНДИДОЗНОЮ ІНФЕКЦІЄЮ

Якубі Ранда, Федотов В. П.

Запорізький державний медичний університет

Мета: Оцінити стан різних ланок імунітету у хворих на вугрову хворобу порівняльно при наявності чи при відсутності кандидозної інфекції. **Матеріал і методи:** Дослідження проведено у 120 хворих на вугрову хворобу у віці 16-27 років. Досліджено активність фагоцитів, кількість популяцій та субпопуляцій лімфоцитів, рівень імуноглобулінів, цитокінів *IL-10* та *IL-12*. **Результати та обговорення:** У досліджених хворих встановлено пригнічення функції фагоцитів, збільшення рівня *IgG* та *IgM*, підвищення продукції *IL-10* та *IL-12*; також встановлено імунорегуляторні порушення з ознаками імунодефіциту: збільшення рівня *CD22+* та зниження коефіцієнту *CD4+ / CD8+*, дисоціація рівня *CD3+*, *CD4+*, *CD8+* і особливо *CD16+*. Найбільш виразні порушення були відмічені у хворих на четверту стадію хвороби, а також у хворих із супутньою кандидозною інфекцією. **Висновки:** Отримані результати вивчення імунного статусу свідчать про несприятливий вплив супутньої мікотичної інфекції на перебіг вугрової хвороби зі зміною цих показників, особливо у хворих з четвертою стадією, що необхідно враховувати при призначенні комплексної терапії.

Ключові слова: імунітет, лімфоцит, фагоцит, імуноглобулін, вугрова хвороба, маласезіоз, кандида.

FEATURES OF THE IMMUNE STATUS OF PATIENTS WITH ACNE COMPLICATED BY THE CONCOMITANT CANDIDA INFECTION

Yaakoubi Randa, Fedotov V. P.

Zaporizhzhya State Medical University

Objective: To evaluate the status of various components of immunity in patients with acne comparatively in the presence or absence of Candida infection. **Materials and Methods:** The study was performed in 120 patients with acne at the age of 16-27 years. The phagocytic activity, number of lymphocytes populations and subpopulations, levels of antibodies and cytokines *IL-10* and *IL-12* were investigated. **Results and Discussion:** The patients revealed inhibition of the phagocytes function, increase in *IgG* and *IgM* levels, increased production of interleukins *IL-10*, *IL-12* as well as immunoregulatory disorders showing the signs of immunodeficiency symptoms: increase in *CD22+* level and reduced coefficient *CD4+ / CD8+*, dissociation of *CD3+*, *CD4+*, *CD8+*, and particularly *CD16+* levels. The most pronounced abnormalities were observed in patients with the fourth stage of the disease, and in patients with concomitant Candida infection. **Conclusions:** The results of studying the immune status were indicative of an adverse impact of concomitant mycotic infection on acne clinical course with change of these parameters, especially in patients in the fourth stage, which should be considered while prescribing the complex therapy.

Keywords: immunity, lymphocyte, phagocyte, immunoglobulin, interleukin, acne, malasseziosis, Candida.

Якубі Ранда – аспірант кафедри дерматовенерології та косметології з циклом естетическої медицини ФПО ЗГМУ

Федотов Валерій Павлович – доктор медических наук, професор, заведуючий кафедрою дерматовенерології та косметології з циклом естетическої медицини ФПО ЗГМУ.

yakoubiranda1987@gmail.com